

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 052 697

⑤① Int. Cl.º: A61K 9/16

A61K 9/48

COPIES FETES A LA Biblioteca de
Patents CIDEM / UB-FBG
AMB MATERIAL REPROGRAFIC
Canon

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: 88300569.6

⑧⑥ Fecha de presentación : 25.01.88

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: 0 277 741

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: 10.08.88

⑤④ Título: Gránulos esféricos que tienen un núcleo y su producción.

③⑩ Prioridad: 29.01.87 JP 19178/87

⑦③ Titular/es: Takeda Chemical Industries, Ltd.
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.07.94

⑦② Inventor/es: Makino, Tadashi;
Tabata, Tetsuro y
Hirai, Shin-ichiro

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.07.94

⑦④ Agente: Díez de Rivera y Hoces, Alfonso

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Esta invención se refiere a gránulos esféricos que tienen un núcleo de dureza y desintegración excelentes, y a su producción.

5 Recientemente se han realizado muchos estudios sobre sistemas de liberación de fármacos; especialmente como forma de dosificación para administración oral, se han usado con frecuencia cada vez mayor los gránulos revestidos con diversos agentes de revestimiento, es decir, los llamados gránulos con revestimiento, y se han desarrollado los gránulos como tales o las cápsulas obtenidas rellenoando cápsulas con gránulos.

10 Como razones para ello cabe mencionar que los gránulos, comparados biofarmacéuticamente con los comprimidos, reducen las variaciones individuales de la velocidad de vaciado gástrico, las de la absorción, etc., y resultan poco afectadas por los alimentos (ingesta).

15 Para la producción de gránulos esféricos, el más comúnmente utilizado es el método en el cual tras la granulación por extrusión los gránulos se hacen esféricos con un marumerizador, pero en su mayoría los gránulos así obtenidos no son esferas perfectas y la distribución de tamaños de los gránulos es amplia; por esto se dice que el revestimiento uniforme es tan difícil que los preparados farmacéuticos para liberación controlada con precisión son difíciles de conseguir.

20 Por otra parte, recientemente se ha desarrollado un granulador centrífugo para revestimiento en lecho fluidizado (en lo sucesivo abreviado a veces como granulador CF), y se ha intentado un método para hacer esféricos los gránulos con este granulador.

25 En este método, mientras se está nebulizando con agua o con una solución que contiene un aglutinante, la superficie de un núcleo de semilla esférico o de un núcleo esférico se reviste con un polvo nebulizado que contiene un fármaco, y así se obtienen gránulos esféricos con elevada proporción de esferas perfectas y distribución estrecha del tamaño de los gránulos. [Véase Drug Development and Industrial Pharmacy, 11(8), 1523-1541 (1985)].

30 Para producir preparados farmacéuticos para liberación controlada, la superficie de los gránulos esféricos resultantes se reviste con cera o polímero, con el fin de controlar la liberación del fármaco. El revestimiento se realiza generalmente por revestimiento en lecho fluidizado.

35 En la fase inicial del proceso de revestimiento en lecho fluidizado hay con frecuencia problemas como la rotura y raspado de los gránulos esféricos. Estos problemas no sólo dañan la función de control de liberación del fármaco sino también afectan considerablemente el rendimiento de la producción de gránulos: por ello se ha deseado un método para la producción de gránulos esféricos de dureza y desintegración excelentes.

40 El Documento EP-A-0200902 describe un portador de fármacos capaz de controlar la velocidad de tránsito gastrointestinal del preparado farmacéutico, el cual contiene polímero acuoso y aceite.

45 En estas circunstancias, los inventores investigaron el método para producción de gránulos esféricos de dureza y desintegración excelentes por medio de la utilización del granulador CF, y han terminado esta invención.

Esta invención se refiere a:

50 (1) gránulos esféricos que tienen el núcleo revestido de polvo nebulizado que contiene un fármaco e hidroxipropilcelulosa poco sustituida, caracterizados porque el fármaco es un compuesto de bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa,

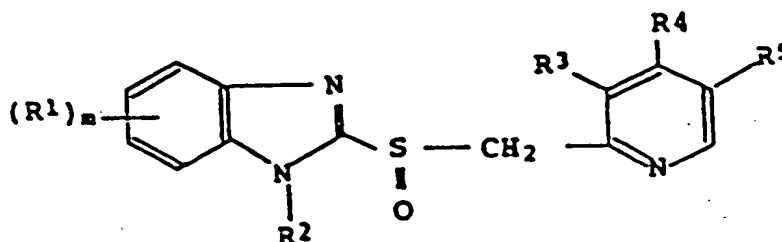
55 (2) un método para producir gránulos esféricos como los mencionados, caracterizado porque los núcleos de siembra se revisten mediante su nebulización simultánea con un aglutinante y con un polvo nebulizado que contiene un compuesto de bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

60 El contenido de grupo hidroxipropoxilo en la hidroxipropilcelulosa poco sustituida (en lo sucesivo abreviada a veces como L-HPC) usada en esta invención es en general de aproximadamente 4-20%, preferiblemente 5,0-16,0% y más preferiblemente 10,0-13,0%. El tamaño medio de las partículas de la L-HPC no puede en general superar los 200 μm de diámetro, preferiblemente no más de 100 μm y más preferi-

blemente no más de 30 μm .

Los citados bencimidazoles incluyen los descritos en la Patente de EE.UU. n° 4045563, la Patente de EE.UU. n° 4255431, la Publicación de Patente Europea n° 45200, la Patente de EE.UU. n° 4472409, la Publicación de Patente Europea n° 5129, la Publicación de Patente Británica n° 2134523, la Publicación de Patente Europea n° 174726, la Publicación de Patente Europea n° 175464 y la Publicación de Patente Europea n° 208452, etc.

Los bencimidazoles que tienen actividad antiulcerosa, que se describen en las citadas memorias descriptivas abiertas de patentes, por ejemplo, se representan por la fórmula



donde R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, trifluorometilo, acilo, carbamoiloxi, nitro, aciloxi, arilo, ariloxi, alquiltio o alquilsulfonilo; R^2 es hidrógeno, alquilo, acilo, carboalcoxi, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, alquilcarbonilmetilo, alcóxicarbonilmetilo o alquilsulfonilo; R^3 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo, alcoxi o alcoxialcoxi; R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi que puede opcionalmente estar fluorado, o alcoxialcoxi; y m es un número entero desde 0 hasta 4.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden producirse por los métodos descritos en las precitadas memorias descriptivas de patentes publicadas o sus modificaciones.

A continuación se mencionan brevemente los sustituyentes en los compuestos de fórmula (I) que se conocen actualmente.

Con respecto a R^1 en la fórmula anterior, pueden mencionarse alquilo C_{1-7} como el alquilo representado por R^1 ; alcoxis C_{1-4} como el resto alcoxi del carboalcoxi; alcoxis C_{1-4} como el resto alcoxi del carboalcoxialquilo y alquilo C_{1-4} como el resto alquílico; alquilo C_{1-4} como el resto alquílico del carbamoilalquilo; alcoxis C_{1-5} como el alcoxi; alquilo C_{1-7} como el resto alquílico del hidroxialquilo; alcanoilos C_{1-4} como el acilo; fenilo como el arilo; fenilo como el resto arilo del ariloxi; alquilo C_{1-6} como el resto alquílico del alquiltio; y alquilo C_{1-6} como el resto alquílico del alquilsulfonilo.

Con respecto a R^2 , cabe mencionar alquilo C_{1-5} como el alquilo representado por R^2 ; alcanoilos C_{1-4} como el acilo; los alcoxis C_{1-4} como el resto alcoxi del carboalcoxi; alquilo C_{1-4} como el resto alquílico del alquilcarbamoilo; alquilo C_{1-4} como cada uno de los restos alquílicos del dialquilcarbamoilo; alquilo C_{1-4} como el resto alquílico del alquilcarbonilmetilo; alcoxis C_{1-4} como el resto alcoxi del alcóxicarbonilmetilo; y alquilo C_{1-4} como el resto alquilo del alquilsulfonilo.

Con respecto a R^3 , R^4 y R^5 , pueden mencionarse alquilo C_{1-4} como el alquilo representado por cualquiera de ellos; los alcoxis C_{1-8} como el alcoxi; y alcoxis C_{1-4} como cada uno de los restos alcoxis del alcoxialcoxi.

Con respecto a R^4 , cabe mencionar los alcoxis C_{1-8} como el alcoxi, que opcionalmente puede estar fluorado.

Más específicamente, entre ellos se incluyen 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metilsulfonil]-bencimidazol y 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metilsulfonil] bencimidazol, etc.

Entre los mencionados núcleos de siembra se incluyen Nonpareil, producido al revesar sacarosa (75 partes en peso) con almidón de maíz (25 partes en peso) de acuerdo con el método conocido per se, y núcleos de siembra esféricos utilizando celulosa cristalina. Puede usarse el fármaco como núcleo de

siembra. El tamaño de las partículas de dichos núcleos de siembra es generalmente de malla 14-80.

El mencionado aglutinante acuoso puede ser agua, etanol (concentración: preferentemente 50% v/v o menos) o soluciones de aglutinantes en agua o en etanol; la concentración de dichas soluciones es generalmente 0,1-80% (p/v), y preferentemente 0,5-70% (p/v). Entre los citados aglutinantes se incluyen sacarosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, pullulano y goma arábica, que pueden emplearse solos o en combinación.

El polvo nebulizado que contiene el fármaco y L-HPC en esta invención puede combinarse después con aditivos pulverulentos. Tales aditivos pueden ser excipientes (p. ej. lactosa, almidón de maíz, sacarosa, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero), aglutinantes (p. ej. -almidón, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pullulano, dextrina, goma arábica), desintegradores (p. ej. carboximetilcelulosa cálcica, almidón), estabilizantes (p. ej. carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína) y agentes colorantes (p. ej. talco, sesquióxido de hierro, colorantes del alquitrán).

Dicho polvo nebulizado se obtiene en esta invención mezclando uniformemente el fármaco, L-HPC y los aditivos antes descritos, y el tamaño de las partículas generalmente no es mayor de aproximadamente 100 μ m, preferiblemente no más de aproximadamente 50 μ m.

La razón de combinación entre la L-HPC y el polvo nebulizado es preferiblemente 5-90% (p/p) aproximadamente, y más preferiblemente alrededor de 10-60% (p/p).

La razón de combinación entre el fármaco y el polvo nebulizado depende de la clase y la dosis del fármaco, siendo 2-70% (p/p) aproximadamente, y preferiblemente alrededor de 5-50% (p/p).

Seguidamente se describe en detalle el método de producción de gránulos esféricos que tienen el núcleo según esta invención. Las condiciones en que los núcleos de siembra se revisten con el polvo nebulizado mientras se nebulizan con un aglutinante acuoso son: es adecuada la razón de aproximadamente 1:1 - 1:2 entre el aglutinante acuoso y el polvo nebulizado; no es necesario controlar la temperatura de producción, que en general es la temperatura ambiente (1-30°C). Gránulos esféricos que tienen núcleos de igual tamaño se obtienen por tamización después del secado. Por ejemplo, se usan tamices redondos de malla 12-32, y se seleccionan los gránulos que pasan por el tamiz de malla 12 pero no pasan por el tamiz de malla 32.

Los gránulos esféricos que tienen núcleo obtenido de esta manera puede revestirse según el método conocido per se, con fines de enmascaramiento del sabor, revestimiento entérico, revestimiento gástrico o prolongación, y/o introducirse en cápsulas según el método conocido per se.

Entre los citados agentes de revestimiento están la hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween® 80, Pluronic® F 68, aceite de ricino, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit® (Röhm Pharma Co., Alemania Occidental, copolímero de acrilato), carboximetilcelulosa, polivinilacetaldietilaminoacetato, ceras, y pigmentos como el talco, el óxido de titanio y el óxido férrico. (* Marca comercial registrada).

Los gránulos esféricos que tienen el núcleo según esta invención pueden, dada su excelente dureza, revestirse luego uniformemente (p. ej. revestimiento de liberación prolongada, revestimiento gástrico revestimiento entérico), y al mismo tiempo los gránulos presentan excelente desintegración.

Seguidamente se ilustra esta invención con detalle, con ejemplos de trabajo y ejemplos experimentales.

Ejemplo 1

Se introdujeron 2250 g de Nonpareils (malla 20-28) en el granulador CF (CF-360, Freund Industrial Co., Ltd., Japón) y se revistieron, mientras estaban siendo nebulizados con 2000 ml de solución de hidroxipropilcelulosa (3% p/v) a 25 ml/min, primeramente con el polvo nebulizado 1 y después con el polvo nebulizado 2, habiendo sido preparados ambos mezclando los ingredientes que se indican seguidamente, a la velocidad de 45 g/min a temperatura ambiente con un rotor que gira a 200 rpm, desecados a presión reducida a 40°C durante 16 horas, y tamizados por tamices redondos, para obtener gránulos que tienen un núcleo de malla 12-32.

[Polvo nebulizado 1]

| | |
|-----------------------|-------|
| compuesto A* | 450 g |
| carbonato de magnesio | 450 g |
| sacarosa | 450 g |
| almidón de maíz | 450 g |
| L-HPC | 450 g |

(Grado de sustitución con el grupo hidroxipropoxilo: 10,0-13,0% (p/p), tamaño medio de las partículas: no más de 30 μm . En lo sucesivo se utilizan aquí partículas del mismo grado de sustitución y tamaño).

* Compuesto A: 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluorooctoxi)-2-piridil]metilsulfinil]bencimidazol

[Polvo nebulizado 2]

| | |
|-----------------|-------|
| sacarosa | 420 g |
| almidón de maíz | 360 g |
| L-HPC | 360 g |

Ejemplo 2

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 1, 3800 g, se introdujeron en el aparato revestidor de lecho fluidizado (Okawara Co., Japón), se sometieron a revestimiento entérico nebulizando la solución para película de revestimiento entérico que se describe después, a la velocidad de 50 ml/min en condiciones controladas de entrada de aire a 50°C y temperatura del material a 40°C, para producir gránulos esféricos con revestimiento entérico que tienen núcleo. Tales gránulos se introdujeron en cápsulas duras n° 2 con una máquina de rellenar cápsulas (Parke-Davis Co., EUA), para producir cápsulas.

[Solución para película de revestimiento entérico]

| | |
|-----------------------|---------|
| Eudragit L30D-55 | 628 g |
| talco | 192 g |
| polietilenglicol 6000 | 64 g |
| óxido de titanio | 64 g |
| Tween 80 | 32 g |
| agua | 4400 ml |

[Composición de las cápsulas]

| | |
|------------------------------------|--------|
| Gránulos de revestimiento entérico | 240 mg |
| Cápsula dura n° 2 | 65 mg |

305 mg (por cápsula)

Ejemplo 3

Se introdujeron 1650 g de Nonpareils (malla 20-28) en el granulador CF (CF-360, Freund Co.) y se revistieron, mientras estaban siendo nebulizados con 1050 ml de solución de hidroxipropilcelulosa (2% p/v) a 30 ml/min, primeramente con el polvo nebulizado 1 y después con el polvo nebulizado 2, habiendo sido preparados ambos mezclando los ingredientes que se indican seguidamente, a la velocidad de 60 g/min a temperatura ambiente con un rotor que gira a 250 rpm, desecados a presión reducida a 40°C durante 16 horas, y tamizados por tamices redondos, para obtener gránulos que tienen un núcleo de malla 14-32.

2 052 697

[Polvo nebulizado 1]

| | | |
|---|-----------------------|-------|
| | compuesto A* | 450 g |
| | carbonato de magnesio | 336 g |
| 5 | sacarosa | 297 g |
| | almidón de maíz | 300 g |
| | L-HPC | 354 g |

10 * Compuesto A: 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroctoxi)-2-piridil]metilsulfinil]bencimidazol

[Polvo nebulizado 2]

| | | |
|----|-----------------|-------|
| | sacarosa | 300 g |
| 15 | almidón de maíz | 246 g |
| | L-HPC | 246 g |

Ejemplo 4

20 Los gránulos obtenidos en el Ejemplo 3, 3800 g, se introdujeron en el aparato revestidor de lecho fluidizado (Okawara Co., Japón), se sometieron a revestimiento entérico nebulizando la solución para película de revestimiento entérico que se describe después, a la velocidad de 50 ml/min en condiciones controladas de entrada de aire a 65°C y temperatura del material a 40°C, para producir gránulos esféricos con revestimiento entérico que tienen núcleo. A estos gránulos se les añadieron talco y ácido silícico anhidro ligero, y después se introdujeron en cápsulas duras n° 1 con una máquina de rellenar cápsulas (Parke-Davis Co., EE.UU), para producir cápsulas.

[Solución para película de revestimiento entérico]

| | | | |
|----|-----------------------|---------|-----------------|
| 30 | Eudragit L30D-55 | 2018 g | (sólido: 605 g) |
| | talco | 182 g | |
| | polietilenglicol 6000 | 60 g | |
| | óxido de titanio | 60 g | |
| 35 | Tween 80 | 27 g | |
| | agua | 4230 ml | |

[Composición de las cápsulas]

| | | |
|----|------------------------------------|----------|
| 40 | Gránulos de revestimiento entérico | 348,8 mg |
| | Compuesto A | 30,0 mg |
| | carbonato de magnesio | 22,4 mg |
| | Nonpareils | 110,0 mg |
| 45 | sacarosa | 39,8 mg |
| | almidón de maíz | 36,4 mg |
| | L-HPC | 40,0 mg |
| | hidroxipropilcelulosa | 1,4 mg |
| | Eudragit L 30D-55 | 44,6 mg |
| 50 | talco | 13,4 mg |
| | polietilenglicol 6000 | 4,4 mg |
| | óxido de titanio | 4,4 mg |
| | Tween 80 | 2,0 mg |
| 55 | talco | 0,6 mg |
| | ácido silícico anhidro ligero | 0,6 mg |
| | cápsula dura n° 1 | 79,0 mg |

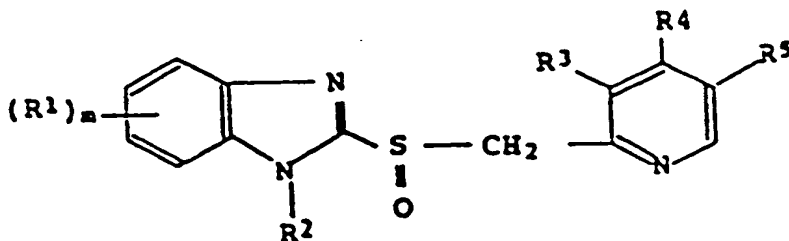
60

429,0 mg (por cápsula).

REIVINDICACIONES

1. Gránulos esféricos que tienen un núcleo revestido con polvo nebulizado que contiene un fármaco e hidroxipropilcelulosa poco sustituida, caracterizados porque el fármaco es un compuesto de bencimidazol que posee actividad antiulcerosa.

2. Gránulos esféricos según la reivindicación 1, en los que el compuesto de bencimidazol se representa por la fórmula



donde R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, carboalcoxialquilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, trifluorometilo, acilo, carbamoilo, nitro, aciloxi, arilo, arioxi, alquiltio o alquilsulfonilo; R² es hidrógeno, alquilo, acilo, carboalcoxi, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, alquilcarbonilmetilo, alcóxicarbonilmetilo o alquilsulfonilo; R³ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo, alcoxi o alcoxialcoxi; R⁴ es hidrógeno, alquilo, alcoxi que puede opcionalmente estar fluorado, o alcoxialcoxi; y m es un número entero desde 3 hasta 4.

3. Gránulos esféricos según la reivindicación 1, en los que la hidroxipropilcelulosa poco sustituida tiene 4 a 20% de contenido de grupo hidroxipropoxilo y no más de 200 μm de diámetro como tamaño medio de sus partículas.

4. Gránulos esféricos según la reivindicación 1, en los que el polvo nebulizado contiene carbonato de magnesio y/o carbonato de calcio.

5. Gránulos esféricos según la reivindicación 1, en los que los gránulos esféricos se revisten después con polvo nebulizado que contiene hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

6. Gránulos esféricos según la reivindicación 5, en los que los gránulos esféricos se revisten después con un agente de revestimiento entérico.

7. Gránulos esféricos según la reivindicación 6, en los que el agente de revestimiento entérico es copolímero de acrilato o italato de hidroxipropilmetilcelulosa.

8. Un método para producir gránulos esféricos según la reivindicación 1, caracterizado porque núcleos de siembra se revisten mientras simultáneamente se nebulizan con un aglutinante acuoso y con polvo nebulizado que contiene un compuesto de bencimidazol que tiene actividad antiulcerosa e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

9. El método según la reivindicación 8, en el que los núcleos de siembra son Nonpareils producidos revistiendo 75 partes en peso de sacarosa con 25 partes en peso de almidón de maíz.

10. El método según la reivindicación 8, en el cual el polvo nebulizado contiene de 5 a 90% (p/p) de hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

11. El método según la reivindicación 8, en el cual el polvo nebulizado contiene de 2 a 70% (p/p) del compuesto de bencimidazol.

12. El método según la reivindicación 8, en el cual la proporción de aglutinante acuoso con respecto de los polvos nebulizados es 1:1 a 1:2.

13. El método según la reivindicación 8, en el cual el polvo nebulizado contiene carbonato de magnesio

y/o carbonato de calcio.

14. El método según la reivindicación 8, en el cual los gránulos esféricos se revisten después con polvo nebulizado que contiene hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

5

15. El método según la reivindicación 14, en el cual los gránulos esféricos se revisten después con un agente de revestimiento entérico.

16. El método según la reivindicación 15, en el cual el agente de revestimiento entérico es copolímero de acrilato o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
